AUS DER
ERSTEN INNEREN ABTEILUNG D. BERLINER STÄDT. KRANKENHAUSES MOABIT
(GEH. RAT PROF. G. KLEMPERER)

EIN BEITRAG ZUR KLINIK UND DIAGNOSE DES MULTIPLEN MYELOMS

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
UNIVERSITÄT BERLIN
VORGELEGT VON

HANS BLOCH, BERLIN

Tag der Promotion
14.7.1919

1920
DRUCK VON JULIUS KLINKHARDT IN LEIPZIG

148

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät in Tübingen

Referent: Professor Dr. Weiß,
Leiter der, der Medizinischen Klinik angegliederten Poliklinik

Sonderabdruck aus „FOLIA HAEMATOLOGICA", Archiv, Band XXVI, Heft 2.
Verlag von Dr. Werner Klinkhardt in Leipzig.

Aus der I. inneren Abteilung des Berliner städtischen Krankenhauses Moabit.
(Geh. Rat Prof. G. Klemperer)

Ein Beitrag zur Klinik und Diagnose des multiplen Myeloms.

Von

Dr. **Bloch.**

Nach der Zusammenstellung Hirschfelds aus dem Jahre 1910 waren damals bereits 78 Fälle von multiplem Myelom bekannt, und seitdem ist noch eine Reihe von Fällen beschrieben worden, so daß die Gesamtzahl wohl nicht unter 100 bleibt. Wenn wir trotzdem hier noch einen Fall von multiplem Myelom ausführlich schildern, so leiten wir die Berechtigung dazu aus den Eigentümlichkeiten des Falles her, der besonders der Diagnose zeitweise ungewohnte Schwierigkeiten bot.

Die Diagnose des multiplen Myeloms stützt sich auf den Kahlerschen Symptomenkomplex, der aus vier Kardinalsymptomen besteht[1]). 1. Verbiegung und Brüchigkeit der Knochen, besonders des Rumpfskeletts, 2. sehr heftige Knochenschmerzen, meist periodisch auftretend, 3. Auftreten des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers im Urin, 4. starke Kachexie.

Das Auftreten des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers wollen wir zunächst aus unseren Erörterungen ausschalten, weil dieser Punkt für unseren Fall einer gesonderten Betrachtung bedarf. Dann bleibt das führende Symptom die eigenartige Erkrankung des Skeletts, dessen Deformitäten auf dem agressiven Verhalten der Tumoren gegenüber der Kortikalis beruht; deren Folgen sind Auftreibungen, Verbiegungen und abnorme Brüchigkeiten. Die Schmerzen und die Kachexie können für sich allein die gleiche diagnostische Bedeutung nicht beanspruchen. Der periodische Charakter der Schmerzen, vielleicht auch die Lokalisation am Rumpfskelett und an den langen Röhrenknochen müssen zwar Verdacht erwecken, sind aber doch nicht pathognomonisch und geben nach Hirschfeld in der Tat oft zu der Fehldiagnose Rheumatismus Veranlassung. Die Kachexie tritt ebenfalls bei vielen anderen Erkrankungen auf; fehlen alle Krankheitszeichen von seiten innerer Organe, so kann sich vielleicht die Diagnose per exclusionem auf multiples Myelom lenken. Immer brauchen allerdings Symptome von seiten der inneren Organe nicht zu fehlen, wie Hirschfeld annimmt. In unserem Fall zeigten sich wenigstens von seiten der Verdauungsorgane erhebliche Störungen.

Nun können die Skelettsymptome in der Tat ganz fehlen. Hirschfeld hebt dies auch hervor; er erwähnt, daß schon verschiedentlich bei Sektionen multiple Myelome

[1]) Die folgenden Ausführungen lehnen sich eng an die Arbeit Hirschfelds (vgl. Literatur Nachweis) an, die die neuesten Ergebnisse erschöpfend zusammenfaßt.

gefunden wurden, ohne daß man bei Lebzeiten an eine Erkrankung der Knochen gedacht hatte. Schon im Jahre 1899 beschrieb Ellinger einen Fall von multiplem Myelom, der lediglich unter dem Bilde einer rasch fortschreitenden Kachexie und Anämie verlief. Er teilte darnach die multiplen Myelome in zwei Gruppen, und bei der kachektisch-anämischen Gruppe können auch die Schmerzen fehlen. Von sonstigen Symptomen käme zunächst noch die eben erwähnte Anämie für die Diagnose in Betracht. In vielen Fällen ist sie uncharakteristisch: Herabsetzung des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl sind die einzigen Abweichungen von der Norm. Häufig scheint sich eine relative Lymphozytose zu finden. Nach Hirschfeld finden sich gerade in neueren Fällen meist ganz erhebliche Blutanomalien, die er kurz als Reizungsmyelozytose mit oder ohne Leukozytose Anämie und Reizungserythroblastose charakterisiert.

Am Nervensystem können zwar sehr erhebliche Störungen vorliegen; der bekannte Senatorsche Fall verlief unter dem Bilde einer asthenischen Lähmung, aber eine Diagnose gestatten die Nervensymptome für sich allein wohl nie. Ebensowenig kommt der Temperaturverlauf für die Diagnosenstellung in Betracht; das zuweilen vorkommende intermittierende Fieber kommt bei allen möglichen Krankheiten vor.

Neuerdings wird die Röntgenuntersuchung mit Erfolg verwendet. In einem Fall von Jellinek ergab die Untersuchung mit Röntgenstrahlen „viele rundliche multipel auftretende Flecke im Skelett, die sich heller als der umgebende dunkle Knochenschatten ausnahmen". Hirschfeld schreibt der Röntgenuntersuchung die „größte Bedeutung" zu.

Wir kommen nunmehr auf diejenige Erscheinung zurück, die neben den Knochenveränderungen am meisten hervortritt und allein für sich pathognomonisch ist: das Auftreten des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers im Urin. „Es gibt keine andere Erkrankung des hämatopoetischen Apparates, bei welcher das Verhalten des Urins eine solche Rolle spielt" sagt Hirchfeld; aber er muß hinzufügen, daß in einer Reihe von Fällen keine pathologischen Veränderungen im Urin gefunden wurden oder gewöhnliche Albuminurie und Zylindrurie bestand. Nach der Zusammenstellung von 1910 standen 36 Myelomfällen mit Bence-Jonesschem Eiweißkörper 42 Fälle mit negativem Befund gegenüber. Ferner kann der Bence-Jonessche Körper im Verlaufe der Krankheit zwar zeitweise auftreten, zu anderen Zeiten jedoch wiederum fehlen. So bestand in Ellingers Fall erst „unbedeutende Albuminurie", und erst nach vier Wochen trat der Bence-Jonessche Körper auf. Umgekehrt verschwand er z. B. im Falle Merkus-Doornik drei bis vier Monate vor dem Tode des Patienten fast ganz aus dem Urin. Wir müssen hier noch vorweg nehmen, daß der Bence-Jonessche Eiweißkörper im Urin vorhanden sein kann, daß sich jedoch seiner Erkennung ernsthafte Schwierigkeiten entgegen stellen können. Nach unseren Erfahrungen halten wir es für möglich, daß ein Teil der Fälle, bei denen gewöhnliche Albuminurie vermerkt ist, bei der Untersuchung nach neueren Methoden den Bence-Jonesschen Eiweißkörper gezeigt hätte. Nach Hirschfeld erfolgt der Nachweis des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers in der Weise, daß man zunächst feststellt, ob der betreffende Harn deutlich sauer reagiert. Ist dies nicht der Fall, so muß man Essigsäure hinzufügen. Erwärmt man dann den Urin, so entsteht bei 40 bis 60° ein Niederschlag, der sich beim Erhitzen löst, beim Erkalten aber wieder auftritt. In ähnlicher Weise wird diese Reaktion, die als charakteristisch für den Bence-Jonesschen Eiweißkörper gilt, in den Lehrbüchern der Untersuchungsmethoden, z. B. bei Sahli, bei Neumeister und anderen beschrieben.

Eine genauere Vergleichung der Angaben der Autoren, wie sie Magnus Levy 1900 in seiner grundlegenden Arbeit durchgeführt hat, ergibt sehr wesentliche Abweichungen von diesem Schema. Wir können in diesem Zusammenhang von denjenigen

Differenzen absehen, die mehr den Chemiker als den Arzt interessieren, und uns auf die Punkte beschränken, die für die Erkennung des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers klinisch von Bedeutung sind. Das sind in erster Linie die Variationen der Löslichkeit. Ein häufiges Vorkommnis war, daß sich das Eiweiß, das beim Erwärmen ausfiel, beim Sieden nicht wieder völlig löste, also eine Trübung des Urins zurückblieb. Dieses Vorkommnis stellt die Deutlichkeit der Reaktion nicht ernstlich in Frage. Aber zuweilen, so in dem Falle von Magnus Levy selbst während der späteren Krankheitsstadien, zeigte der Urin bei 100° überhaupt keine Aufhellung. Es bedurfte erst gewisser Manipulationen, um das charakteristische Phänomen zu erhalten. In diesem Zusammenhang möchte ich anführen — was ich in der Literatur nicht erwähnt finde — daß der Urin des Falles, welcher zur Entdeckung des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers führte, selbst das Phänomen der Löslichkeit bei 100° durchaus nicht immer zeigte. Vielmehr fand Mac Intyre, der erste Beobachter des Falles, beim Erhitzen zunächst eine Substanz, die sich wie gewöhnliches Eiweiß verhielt. Erst bei der Salpetersäureprobe und dem nachfolgenden Erwärmen des Niederschlages traten Abweichungen auf. Auch später schwankte gerade die Löslichkeit beim Sieden in diesem Falle noch oft.

Für den Chemiker sind diese Differenzen, wie Magnus Levy hervorhebt, von geringerer Bedeutung. Sie besagen nichts für die Natur des Eiweißkörpers, sondern hängen vom Milieu ab, in dem die Reaktion stattfindet. Für die Löslichkeit beim Sieden ist insbesonders das Verhältnis der Salze und Säuren von Bedeutung. Bezeichnend ist z. B. die Beschreibung Voit-Salvendis aus dem Jahre 1904. „Der ursprüngliche Urin bleibt sowohl beim Erhitzen wie beim Erkalten klar. — Säuert man ihn mit Essigsäure an, so gibt er beim Erwärmen keine Fällung, wohl aber tritt beim Erkalten eine solche auf. — Fügt man mehr Chlornatrium hinzu, so zeigt sich das gewöhnliche Verhalten des Bence-Jonesschen Körpers.“ Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kommt im Jahre 1911 Massini, der mit Lösungen des rein dargestellten Körpers arbeitete. „Die Löslichkeit des Bence-Jonesschen Körpers ist in hohem Grade abhängig von der Konzentration der Salze und Säuren, und zwar genügen schon ganz geringe Konzentrationsänderungen, um ein gegenteiliges Resultat in bezug auf die Löslichkeit zu erhalten.“

Ähnlich wie die Änderung der Salzkonzentration wirkt vielleicht Verdünnung des Urins mit normalem Urin oder Wasser; gleichzeitig spielt dabei wohl die Änderung der Eiweißmenge eine Rolle. Schon Magnus Levy erwähnt Versuche mit solchen Verdünnungen. Aber er fand auch dann keine vollkommene Klärung des Urins bei 100°, wenn der Urin auf das fünf- und mehrfache verdünnt wurde. Bei sehr langsamem Erhitzen büßte der Eiweißkörper im verdünnten Urin seine Löslichkeit bei 100° sogar ganz ein.

Dagegen gelang es A. E. Taylor und C. W. Miller, durch Verdünnung des Urins, am besten mit normalem Urin, völlige Löslichkeit bei 100° zu erzielen. „Wenn der Urin in natürlicher Konzentration erhitzt wird, fällt ein Teil des Eiweißes in elastischen Klumpen aus, die an den Wänden des Gefäßes haften oder auf der Oberfläche flottieren, ohne sich zu lösen. Wenn der Urin verdünnt wird, ist der Niederschlag fein und milchig und geht leicht in und aus Lösung.“ Auch Säurezusatz wandten diese Untersucher mit Erfolg an. Taylor und Miller haben wohl auch den Eindruck erhalten, daß es Schwierigkeiten bieten kann, das Bence-Jones-Eiweiß von Serumalbumin zu unterscheiden, und haben deshalb Methoden ausgearbeitet, die zur sicheren Unterscheidung dienen sollen.

Von diesen haben wir besonders folgende Probe nachgeprüft. „Zu einem Reagenzröhrchen mit einigen Kubikzentimeter Urin wird ein

Tropfen konzentrierter Salpetersäure hinzugefügt. Dies verursacht eine weiße Wolke oder einen weißen milchigen (courdy) Niederschlag je nach der Menge des vorhandenen Eiweißes; wenn ein dicker Niederschlag (courd) sich bildet, wird der Urin mit Wasser verdünnt. Auf Schütteln verschwindet der Niederschlag. Man füge jetzt Säure Tropfen für Tropfen hinzu und schüttle dazwischen, bis der Niederschlag oder die Wolke nicht mehr verschwindet und füge dann noch ein oder zwei Tropfen mehr hinzu.“ Je nach der Art des Eiweißes ergibt dann die Kochprobe die typische Bence-Jones-Reaktion oder gelblich-bräunliche Eiweißflocken.

Im übrigen schlossen sich unsere Versuche eng an die mehrfach erwähnte Arbeit von Magnus Levy an, die die Grundlage der modernen Anschauungen über den Bence-Jonesschen Körper bildet. Soweit die in Betracht kommenden Experimente noch nicht geschildert sind, seien sie deshalb, um Wiederholungen zu vermeiden, am Schlusse dieses Abschnittes kurz zusammengefaßt.

1. Bei Erhitzung im Wasserbad trat die erste Trübung bei 50° auf, nahm zu bis 70°; von da ab trat Aufhellung ein. Bei 100° war die Lösung unvollkommen; grobe zähe Massen blieben ausgeschieden, die am Glase hafteten. Bei Abkühlung trat wieder stärkere Trübung auf Je langsamer der Urin erhitzt wurde, desto stärker blieb die Ausfällung bei 100°. Bei sehr langsamem Erhitzen eines verdünnten Urins, wurde der ganze Eiweißkörper ausgeschieden, ohne wieder in Lösung zu gehen. Urinproben aus späteren Krankheitsstadien zeigten ebenfalls überhaupt keine Löslichkeit des Eiweißes bei 100°. Nach Zusatz von etwas Chlorammonium zum neutralisierten Urin stellte sich wenigstens wieder teilweise Löslichkeit beim Sieden ein.

2. Auch der Salpetersäureniederschlag löste sich beim Sieden nur teilweise.

3. Zusatz von zwei volumina Alkohol schied den Körper vollständig aus. Bei längerer Berührung mit dem Alkohol verlor das Eiweiß seine Löslichkeit, ebenso in trockenem Zustand.

4. Zusatz von zwei volumina gesättigter Ammonsulfatlösung schied den Körper quantitativ aus. Die unteren und oberen Fällungsgrenzen lagen im neutralisierten Urin bei 4 resp. 5,5 bis 6 ccm Ammonsulfat auf 10 ccm Gesamtvolumen.

5. Durch Ausfällen größerer Mengen neutralisierten Urins mit dem doppelten Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung, Auflösen des abfiltrierten gut ausgewaschenen und scharf abgepreßten Niederschlages in Wasser und mehrfacher Wiederholung dieser Prozeduren wurden größere Mengen des Körpers gewonnen. Wurde dann eine Lösung dieses

Körpers durch Dialyse salzfrei gemacht, so fielen trotzdem die Wärmereaktionen ähnlich aus wie im nativen Urin.

6. Besonderen Wert legt Magnus Levy auf folgenden Versuch: der neutralisierte Urin wurde mit zwei Teilen Alkohol versetzt, gekocht, der Niederschlag auf dem Filter mit heißem 66prozentigen Alkohol ausgewaschen und unter $^1/_4$ bis $^1/_2$ prozentige Ammoniaklösung gebracht. Nach einigen Stunden, beim Erwärmen schneller, trat völlige Auflösung ein, während sich Serumalbumin unter gleichen Umständen nicht löst. Die genau neutralisierte, etwa 1 bis 2% Chlorammonium enthaltene, Lösung zeigte nun im Gegensatz zum Urin das Bence-Jonessche Phänomen vollkommen: starke Ausfällung beim Erwärmen, absolute Klarheit beim Sieden, neuer Niederschlag beim Erkalten.

Die übrigen Versuche wurden als weniger wichtig für die diagnostische Erkennung des Bence-Jones-Körpers nicht nachgeprüft.

Klinischer Verlauf und pathologische Anatomie.

Wir gehen nunmehr zur Schilderung unseres Falles über:

Frau R., eine 59jährige Witwe, in sehr guten sozialen Verhältnissen, Mutter zweier erwachsener Söhne, war bis zum Beginne der jetzigen Erkrankung im allgemeinen immer gesund gewesen. Im Sommer 1916 fühlte sie sich schwach und hinfällig, ermüdete leicht und sah schlecht aus. Ihr Sohn, von Beruf Apotheker, untersuchte den Urin und fand nach Eßbach 3% Eiweiß. Daraufhin suchte Frau R Prof. G. Klemperer auf. Als dieser den Urin über der Flamme kochte, fiel kein Eiweiß aus, dagegen bildete sich beim Erkalten plötzlich ein dicker Niederschlag. Im Sediment fanden sich keine Nierenelemente. Patientin hatte damals weder örtliche noch allgemeine Schmerzen; Druck auf die verschiedensten Knochen zeigte keine Schmerzhaftigkeit; trotzdem diagnostizierte Prof. Klemperer auf den Urinbefund hin ein multiples Myelom und klärte die Angehörigen über die ernste Natur der Erkrankung auf. Symptomatisch wurde ein Arsenikpräparat verordnet, das die Patientin auch eine zeitlang regelmäßig und mit gutem Erfolg hinsichtlich des subjektiven Schwächegefühls brauchte.

Im Herbst trat vorübergehend eine Zystitis auf, die die Patientin wieder in ärztliche Behandlung führte. Damals wurde Urin an Prof. Salkowsky geschickt, jedoch soll die Untersuchung den Beweis für das Vorhandensein des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers nicht erbracht haben. Wegen der eigentümlich hühnereiweißartigen Beschaffenheit der Niederschläge wurde sogar an Fälschung durch eine Hysterika gedacht. Im Laufe der folgenden Jahre ist der Urin noch oft untersucht worden, ohne daß der Bence-Jonessche Eiweißkörper wieder gefunden werden konnte, obwohl der Urin Eiweiß in Mengen bis zu 12 pro ‰ enthielt. Auch die Beschwerden blieben bis zum Mai 1918 — also fast zwei Jahre nach dem nachweislichen Beginn der Erkrankung — auf uncharakteristische Allgemeinsymptome wie Schwäche, Ermüdbarkeit usw. beschränkt. Infolgedessen schwankte auch die Diagnose der verschiedenen Ärzte, die Frau R. nacheinander aufsuchte, zwischen Bleiniere, Amyloidniere und chronischer Nephritis unsicher hin und her.

Im Mai 1918 erlitt die Patientin, die sich damals in einem Sanatorium bei Graz aufhielt und bis dahin gut erholt hatte, ihren ersten Schmerzanfall: Ziehende Schmerzen in den Beinen, von den Zehen aufwärts längs der Knochen bis zum Oberschenkel.

Nach mehreren Wochen schwanden die Schmerzen, ohne besondere Behandlung, kehrten aber periodisch wieder. Im September 1918 war Frau R. bei Prof. Straßer in Wien; aus dieser Zeit liegt ein ausführlicher Bericht Prof. Straßers vor, der vor allem auch das Verhalten des Urins eingehend schildert.

Der Urin enthielt Eiweißmengen, die von 5‰ bis 14‰ schwankten. Im Sediment fanden sich dauernd einige Zylinder. Folgende Reaktionen erschienen besonders bemerkenswert: „Beim Kochen fällt zunächst auf, daß die Koagulation sofort beginnt, jedenfalls bei viel niedrigeren Temperaturen als beim Serumalbumin. Die Trübung wird rasch dichter, und es entsteht beim Sieden eine dichte weiße Flocke, die so aussieht wie geronnenes Hühnereiweiß. Der Niederschlag löst sich beim Sieden nicht auf, auch nicht, wenn man nachträglich Essigsäure oder Salpetersäure hinzusetzt. — Setzt man vor dem Kochen etwas Essigsäure oder Salpetersäure zu, dann fällt in der Hitze fast nichts aus. — Bei Zusatz von Sulfosalizylsäure entsteht eine starke Trübung, die beim Kochen dichter wird und beim Sieden zum großen Teil wieder verschwindet, um beim raschen Abkühlen wieder zu erscheinen. — Der Niederschlag, der durch Alkoholfällung entsteht, löst sich in siedendem Wasser und erscheint bei rascher Abkühlung wieder.“ — Straßer kommt zu dem Resultat, daß zwar stets etwas Serumalbumin ausgeschieden wird, daß aber der Eiweißkörper in der Hauptsache entsprechend Prof. Klemperers erster Annahme der Bence-Jonessche sei.

Im November 1918 kehrte die Patientin nach Berlin zurück und begab sich wieder in die Behandlung Prof. Klemperers. Seit dieser Zeit hatte ich selbst Gelegenheit das Krankheitsbild zu beobachten. Das Befinden der Patientin hatte sich jetzt bereits wesentlich verschlechtert; sie verließ das Bett anfangs noch selten, später gar nicht mehr. Die intelligente und energische Frau war sehr mißmutig, reizbar und erschwerte dadurch oft die Untersuchungen und ärztlichen Eingriffe. Die Farbe war auffallend braun, sie sah leidend und kachetisch aus, die Haut war in Falten abhebbar. Besonders die Beine waren stark abgemagert, atrophisch, von starken ziehenden Schmerzen durchzogen. Auch sonst traten am Rumpf und an den Extremitäten bald hier bald da Schmerzen auf, die sich später noch besonders in der linken Brusthälfte lokalisierten; daselbst waren die Rippen besonders druckempfindlich. Die Nahrungsaufnahme lag sehr darnieder, es stellte sich immer häufiger Erbrechen ein. Die Temperatur war anfangs stets normal; Ende Januar bestand einige Tage lang ein mittleres Fieber, das jedoch vielleicht auf eine interkurrente Grippe zu beziehen war.

Über den Urinbefund ist an anderer Stelle ausführlich berichtet, hier sei nur vorweg genommen, daß der Urin stets reichliche Mengen Eiweiß enthielt, das gegen Ende Dezember einwandfrei als Bence-Jonesscher Eiweißkörper diagnostiziert werden konnte.

Eine Blutuntersuchung im Dezember ergab: 45% Hämoglobin nach Sahli-Gower, Verminderung der roten Blutkörperchen auf 2500000, keine Leukozytose, relative Lymphozytose von 47% vereinzelte Myelozyten und relativ viel Mononukleäre und Übergangszellen. Ebenso verhielt sich das Blutbild im Januar.

Am 29. November 1918 wurde Frau R. von Dr. Cohn, dem Leiter der Röntgenabteilung des Krankenhauses Moabit, mit Röntgenstrahlen untersucht, wobei sich folgendes ergab:

„Gegenstand der Untersuchung waren der rechte Oberschenkel, das rechte Knie mit Umgebung, der rechte Unterschenkel in der Knöchelgegend, ferner der linke Ober- und Unterarm in der Gegend des Ellbogengelenkes. Ein Befund ergab sich im oberen Drittel der Tibia; hier sieht man auf der Platte, dicht unter der Epiphysengrenze eine rhombenförmige Schattenaufhellung, welche als lokaler Kalkschwund an-

gesprochen werden muß. Im unteren Drittel der Tibia ergab sich ein ganz ähnlicher Befund. Die anderen Knochenteile wiesen normale Zeichnung auf. Bei der außerordentlichen Schmerzhaftigkeit in der Gegend der Tibienepiphyse und unter Berücksichtigung des Urinbefundes ist als wahrscheinlich anzunehmen, daß der lokalisierte Knochenherd auf einen destruierenden Prozeß zusückgeht" (Dr. Cohn). Des Zusammenhangs wegen sei hier vorweggenommen, daß im Februar wegen der Schmerzhaftigkeit an den Rippen noch eine Thoraxübersichtsaufnahme hinzugefügt wurde, die nach Dr. Cohn „in der linken fünften Rippe im hinteren Teil eine kleine Aufhellung in der Struktur ergab, die auf dieselbe Ursache zu beziehen ist, wie die übrigen Knochenherde."

Die Schmerzen der Patientin und die nächtliche Unruhe machten schon in dieser Zeit regelmäßige Morphiuminjektionen notwendig. Arseneinspritzungen wurden subjektiv schlecht vertragen. Eingreifender erschien die Tiefenbestrahlung, wechselnder Partien des Skelettsystems mit der Coolidge-Röntgenröhre; wenn es bei dem generalisierten Prozeß auch sehr zweifelhaft sein mußte, ob eine kausale Röntgentherapie Erfolg verhieß, so war doch wenigstens eine Linderung der Schmerzen zu erhoffen, und bei der sonst hoffnungslosen Prognose erschien ein Versuch gerechtfertigt. Die Patientin wurde bereits damals neunmal von Dr. Cohn bestrahlt, und hauptsächlich um diese Therapie mit größerer Intensität fortzusetzen, konnte Frau R. veranlaßt werden, sich am 5. Februar 1919 in das Krankenhaus Moabit aufnehmen zu lassen.

Der Befund bei der Aufnahme entsprach im wesentlichen dem vorhergeschilderten Bilde; es sei hier noch hinzugefügt, daß sich an den inneren Brust- und Bauchorganen kein auffälliger Befund ergab. Der Puls war regelmäßig und klein von mittlerer Füllung und Spannung, die Temperatur wies in den ersten Tagen noch einige subfebrile Zacken auf, war später stets normal. Am Nervensystem fanden sich keine organischen Veränderungen. Es bestand so starke allgemeine Berührungsüberempfindlichkeit, daß eine Feststellung zirkumskripter Druckpunkte fast unmöglich war; am stärksten schien die Schmerzhaftigkeit an den Unterschenkeln und in der vorderen linken Rippengegend zu sein. Der Blutstatus wurde noch zweimal von Dr. Hans Hirschfeld aufgenommen und ergab folgendes Resultat. Am 12. Februar betrug der Hämoglobingehalt 53% nach Sahli. An den roten Blutkörperchen geringe anämische Veränderung. Im Blutbild: polymorphe Neutrophile 54,8%, eosinophile 2,4%, Lymphozyten 26,9%, Myelozyten 2%, Mastzellen 1%, Mononukleäre 12,9%. Kurz vor dem Tode der Patientin, fanden sich im Blutbild: polymorphe Neutrophile 65%, eosinophile 6%, Lymphozyten 23%, Myelozyten 0%, Mastzellen 0%, Mononukleäre 6%. An den Erythrozyten deutliche Anisozytose und Poikilozytose.

Über die Röntgentherapie kann zusammenfassend gesagt werden, daß im ganzen 12 Bestrahlungen verschiedener Teile des Rumpf- und Extremitätenskeletts von 15 bis 20 Minuten Dauer ausgeführt wurden. Eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes war nicht ersichtlich; die Patientin führte sogar eine Reihe von Beschwerden auf die Röntgenbestrahlungen zurück, die jedoch wahrscheinlich eher mit dem Grundleiden zusammenhingen.

Im übrigen zeigte der Krankheitsverlauf das Bild einer unaufhaltsam fortschreitenden Kachexie. Es ist bemerkenswert, daß die Schmerzen mehr zurücktraten und sich auf unbestimmte ziehende Schmerzen in den Beinen beschränkten. Die Nahrungsaufnahme war gänzlich unzureichend. Im Anfang trank die Patientin wenigstens noch ungefähr ein viertel Liter Milch täglich. Später nahm sie wochenlang buchstäblich fast nichts zu sich. Jeder Nahrungsaufnahme folgte heftiges Erbrechen; zuweilen verspürte die Patientin Appetit auf irgend ein Nahrungsmittel, das dann einige Tage besser genommen wurde, um alsbald wieder regelmäßig erbrochen und verlassen zu werden.

Wer die Patientin in dieser Zeit sah, konnte leicht ein Karzinom des Magens vermuten. Die Schmerzen und die Unruhe machten ständige Morphiumgaben notwendig, die naturgemäß gesteigert werden mußten, zuletzt bis auf ein- bis zweimal vier bis fünf cg. Morphium täglich. Auch Skopolamin wurde einige Tage regelmäßig gegeben; es traten darnach jedoch Exzitationszustände auf, die nach Absetzung des Medikamentes wieder verschwanden. Bis in die letzten Tage war das Sensorium frei und der Puls regelmäßig und kräftig. Erst am 17. März wurde das Bewußtsein zeitweilig getrübt, am 20. März wurde die Herztätigkeit schlecht. Im Harn trat neben 20% Bence-Jones-Eiweiß und etwas Serumalbumin auch Azeton auf. Am 23. März erlöste der Tod die Patientin von ihrem Leiden.

Aus äußeren Gründen mußte eine Autopsie unterbleiben, jedoch gelang es, eine der letzten Rippen, einen halben Wirbel, die Milz, eine Niere und ein Stück Leber durch einen Rückenschnitt zu erhalten. An der Leiche fiel eine starke Weichheit und Eindrückbarkeit der oberen linken Rippen in ihrem Vorderteil auf. Die übrigen Knochen waren fest und ohne Deformitäten. Durch den Rückenschnitt konnte man den Magen abtasten, der frei von Geschwulst erschien. Die Rippe und das Wirbelstück zeigten eine feste unveränderte Kortikalis. Das Mark war lebhaft rot und blutreich. Während in dem frischen Mark keine Geschwülste zu sehen waren, traten nach der Härtung in der Rippe eine Anzahl verstreuter, durchschnittlich erbsengroßer Knoten von weißlicher Farbe hervor. Die Milz war nicht vergrößert und zeigte normalen Durchschnitt. Die Niere erwies sich als narbig geschrumpft, höckerig und stark verkleinert.

Die Besichtigung der Leichenteile wurde von Prof. Benda ausgeführt, der auch die mikroskopischen Untersuchungen vornahm und mir gestattet hat, seine Resultate zu benutzen. In der Milz fanden sich zahlreiche mit Hämosiderin beladene Phagozyten, desgleichen waren die Kupferschen Sternzellen der Leber mit Hämosiderin imbibiert. Die Niere zeigte hauptsächlich eine Arteriosklerose der mittleren Gefäße und interstitielle Bindegewebswucherungen; die Glomeruli waren zum größten Teil erhalten, nur vereinzelte atrophiert. Die Markgeschwülste des Wirbels bestanden zum größten Teile aus Plasmazellen, die teils zum kompakten Haufen beisammenlagen, teils ohne scharfe Grenze in das umgebende rote Mark eingesprengt waren, welches sich seinerseits in lebhafter Hämatopoese befand.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: multiples Myelom (Plasmom).

Physiologisch-chemische Untersuchungen.

Die Untersuchungen des Urins erstreckten sich vom 15. Dezember 1918 bis zum 24. März 1919 und wurden fast täglich ausgeführt. Im Anfang stand nur zum Teil frischer Urin zur Verfügung, zum Teil

wurde konservierter Harn verarbeitet. Letzterer wurde in der Kälte und unter Chloroformzusatz aufbewahrt; die Proben wurden nur verarbeitet, wenn der Harn schwach sauer, neutral oder höchstens ganz schwach alkalisch reagierte und klar filtrierte. Vom 2. Februar ab, an welchem Tage die Patientin ins Krankenhaus eingeliefert wurde, stand täglich frischer Urin zur Verfügung. Der frische Urin reagierte fast immer schwach sauer, war oft trübe und zeigte starken Bodensatz. Die Mengen entsprachen der anfangs noch ausreichenden, später sehr spärlichen Flüssigkeitsaufnahme. Das spezifische Gewicht schwankte zwischen 1010 und 1020. Bei der Eiweißbestimmung nach Eßbach fanden sich mittlere bis sehr große Mengen: 6 bis 7 $^0/_{00}$ war das Minimum, gegen Schluß stieg der Eiweißgehalt bis auf 20 p. $^0/_{00}$, schwankte dazwischen jedoch unregelmäßig, ohne vom sonstigen Krankheitsverlauf erkennbar abzuhängen. Im Sediment fanden sich, besonders in den ersten Wochen, einige hyaline und granulierte Zylinder, später nur noch Leukozyten und Epithelien. Seit dem 2. März bis zum Tode zeigte der Urin zystitische Veränderungen: alkalische Reaktion, starke bakterielle Zersetzung, Schleimfetzen, im Sediment zahlreiche Leukozyten, Epithelfetzen und massenhaft Trippelphosphate. Die genauere Untersuchung des Urins erstreckte sich nach zwei Richtungen. 1. sollte die Bence-Jones-Natur des Eiweißkörpers einwandfrei festgestellt werden, 2. sollten einige wichtige Versuche, besonders von Magnus Levy nachgeprüft werden.

a) Kochprobe.

Zum Nachweis des Bence-Jones-Eiweißes mußte naturgemäß die Kochprobe dienen. Diese Versuchsreihe zerfällt in zwei Perioden: die erste fand ihren Abschluß mit dem gelungenen Nachweis, die zweite diente dazu, die beste Versuchsanordnung herauszuarbeiten.

Es gelang zunächst nicht, daß bei der Kochprobe ausfallende Eiweiß von Serumalbumin zu unterscheiden. Beim Erhitzen über der Flamme bildete sich ein dicker Niederschlag, der beim Sieden nicht verschwand. Beim Abkühlen war eine Zunahme der Trübung schon wegen der Stärke des Niederschlages, der gewöhnlich die ganze Flüssigkeit in eine geronnene Masse verwandelte, nicht zu erkennen. Bei vorsichtigem Zusatz von Essigsäure verlief die Reaktion unverändert, bei reichlichem Zusatz von Eisessig fiel überhaupt kein Eiweiß aus. Auffallend war zunächst der sehr frühzeitige Ausfall des Eiweißes. Kaum wurde das Glas über die Flamme gehalten, so zeigten sich schon die ersten Flocken und Wolken, vor dem Sieden schon war die Flüssigkeit fast ganz geronnen. Beim Sieden stieg das Eiweiß, als dicke geronnene Masse unter heftigem Stoßen an die Oberfläche. Auffällig war auch

die Beschaffenheit des Eiweißes. Es zeigte die mehrfach in der Literatur als Eigentümlichkeit des Bence-Jones-Eiweiß geschilderte zäh elastische hühnereiweißartige Beschaffenheit, haftete an den Wänden des Reagenzglases und blieb beim Umgießen hängen. Wurde das Reagenzglas möglichst vorsichtig und gleichmäßig erhitzt, so bildete sich ein gleichmäßiger milchiger Niederschlag, der beim Sieden nicht nach oben stieg. Aber auch dann war Zunahme des Niederschlages beim Abkühlen nicht zu erkennen, auch nicht, wenn verschiedene Urinportionen in verschiedenen Stadien der Abkühlung miteinander verglichen wurden. Wurde gekochter Urin heiß filtriert, so war in dem klaren Filtrat bei Abkühlung keine Trübung zu erkennen.

Während dieser ersten Versuche war uns die Arbeit Taylors und Millers noch nicht bekannt. Nachdem wir gefunden hatten, daß Taylor und Miller durch Verdünnung mit normalem Urin, eine unvollkommene Lösung bei 100° vollkommen gemacht hatten, verdünnten wir ebenfalls den zu untersuchenden Urin mit steigenden Mengen normalen Urins. Bei Verdünnung mit drei bis vier Teilen, bildete sich immer noch beim Sieden die bekannte Eiweißscheibe. Bei Verdünnung mit fünf Teilen, schien eine gewisse Art Aufhellung beim Sieden einzutreten, beim Abkühlen schien die Trübung wieder zuzunehmen. Wurden nun einige Tropfen Eisessig hinzugesetzt, so fiel die Kochprobe negativ aus. Jetzt wurde 10prozentige Essigsäure tropfenweise zugesetzt. Daraufhin blieb der Urin beim Erhitzen und Sieden völlig klar, beim Abkühlen trat plötzlich eine dicke milchige Trübung auf. Endlich gelang es bei Zusatz von vier Tropfen 10prozentiger Essigsäure auf 6 bis 8 ccm Urin zum erstenmal eine hinreichend charakteristische Bence-Jones-Reaktion zu erzielen: Während des Erwärmens deutliche Trübung, die beim Sieden fast völlig verschwand, beim Abkühlen wieder auftrat.

In der zweiten Versuchsperiode sollte bestimmt werden, bei welchem Verhältnis von Verdünnung und Säurezusatz, die Bence-Jones-Reaktion am deutlichsten ausfällt. Der Urin wurde mit steigenden Teilen normalen Urins verdünnt und von der Verdünnung jedesmal 8 ccm gekocht, so daß auf gleiche Flüssigkeitsmengen sinkende Teile des Bence-Jones-Eiweißes kamen. Jede Verdünnung wurde mit steigenden Teilen Essigsäure vor dem Erhitzen versetzt. Im ganzen wurden annähernd 100 Kochproben mit Verdünnungen von 0—100 zu 1 angestellt und die Resultate tabellarisch niedergelegt. Auf eine Wiedergabe der Tabelle kann hier verzichtet werden.

Es stellte sich heraus, daß bei jedem Verdünnungsgrade also auch im unverdünnten Urin, bei geeignetem Säurezusatz, eine Bence-Jones-Reaktion erhalten werden konnte. Jedoch war bei geringer Verdünnung

der erforderliche Säurezusatz so stark, daß eine qualitative Beeinflussung der Eiweißreaktion durch den Säurezusatz nicht auszuschließen war; wiederum bei den stärksten Graden der Verdünnung wurde die Eiweißmenge so gering, daß die Probe deshalb undeutlich ausfiel. Innerhalb der Verdünnungen von 1:0—1:20 konnten bei steigendem Säurezusatz jedesmal vier Typen der Reaktion unterschieden werden. 1. bildete sich ein zähes Koagulum, das sich beim Sieden nicht wieder löste. 2. trat beim Sieden mehr oder minder starke, fast nie ganz vollständige Lösung ein, beim Erkalten wieder ein stärkerer Ausfall, 3. blieb die Flüssigkeit beim Erwärmen und Sieden klar, erst beim Erkalten trat eine mehr oder minder starke Trübung auf, 4. fiel überhaupt nichts aus. Bezeichnen wir die zweite Reaktionsart als die optimale, so war dieselbe zu verzeichnen: bei unverdünntem Urin und bei Verdünnung mit 1—4 Teilen normalen Urins, bei Zusatz von 4—1 Tropfen Eisessig, bei Verdünnung mit 5—20 Teilen normalen Urins bei Zusatz von 0,2 ccm bis 1 Tropfen 10prozentiger Essigsäure. Bei noch stärkeren Verdünnungen durfte nur 1prozentige Essigsäure zugesetzt werden in Mengen von 0.2 ccm abwärts. Bei diesen Verdünnungen hörte auch ohne Säurezusatz die Bildung unlöslicher Koagula auf, aber die Reaktion verlief immer schwächer und undeutlicher: bei Verdünnung mit 100 Teilen normalen Urins trat eben noch ohne Säurezusatz beim Abkühlen minimale Trübung auf.

Wurde statt normalem Urin destilliertes Wasser als Verdünnungsflüssigkeit genommen, so war der Verlauf qualitativ derselbe, aber quantitativ ergaben sich naturgemäß Unterschiede, da ja die Verdünnung mit destilliertem Wasser eine andere Salzkonzentration bewirkt. Im allgemeinen waren bei gleichen Verdünnungen geringere Säuremengen für die optimale Reaktion notwendig, beispielsweise bei Verdünnung mit zwei Teilen normalen Urins 0,2 ccm = 4 Tropfen 10prozentiger Essigsäure gegen 1—2 Tropfen Eisessig = 10—20 Tropfen 10prozentige Essigsäure. Außerdem wurde mehrmals eine vollständige Klärung beim Sieden erzielt, beispielsweise bei Verdünnung mit fünf Teilen destillierten Wassers und Zusatz von 1 ccm 1prozentiger Essigsäure. Schon bei Verdünnung mit 10 Teilen destillierten Wassers trat ohne Säurezusatz keine Bildung unlöslicher Coagula mehr auf. Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß die Verdünnung mit destilliertem Wasser gleichsinnig aber stärker auf die Verbesserung der Löslichkeit beim Sieden wirkte, wie die Verdünnung mit normalem Urin.

In dieser ganzen Versuchsreihe, die sich bis zum 23. Januar erstreckte, bot also die Darstellung des Bence-Jones Eiweißes immerhin gewisse Schwierigkeiten. Schon aus dem früher Gesagten geht hervor,

daß das Verhalten des Eiweißkörpers zu verschiedenen Zeiten geschwankt hat. Eine neue derartige Schwankung trat unter unseren Augen im Februar auf. Der unverdünnte Urin zeigte beim Kochen nur noch geringe Coagula; schon bei Zusatz von 1 ccm 10 proz. Essigsäure verlief die Reaktion negativ. Bei Zusatz von 0,1 ccm 10 proz. Essigsäure trat im unverdünnten Urin die typische Reaktion auf: Flockenbildung beim Erwärmen, fast völlige Klärung beim Sieden, starke milchige Trübung beim Erkalten. In der Folge wechselten die zur optimalen Reaktion erforderlichen Säuremengen von Tag zu Tag, Verdünnung des Urins war aber nicht mehr notwendig. Als im März unter dem Einfluß der Cystitis der Urin zersetzt und alkalisch wurde, verlief die Reaktion undeutlicher. Beim Sieden schien eine neue schleierartige Trübung aufzutreten, die wahrscheinlich von Serumalbumin herrührte. Dieser Eindruck wurde jedenfalls durch den Verlauf der Reaktion im Wasserbad (vergleiche unten) verstärkt.

b. Salpetersäureprobe.

Noch besser als die Kochprobe eignete sich zur Darstellung des Bence-Jones Eiweißes die Ausfällung mit Salpetersäure und die nachfolgende Erhitzung. Zum nativen Urin wurde 1 Tropfen 25 proz. Salpetersäure hinzugesetzt, worauf ein sich mäßig starker Niederschlag bildete, der beim Schütteln verschwand. Tropfenweiser Säurezusatz und Schütteln wurden abwechselnd wiederholt, bis der Niederschlag nicht mehr verschwand, wurde jetzt erhitzt, so trat eine starke Zunahme der Trübung auf, beim Sieden vollständige Klärung, beim Erkalten aufs neue ein dicker milchiger Niederschlag. Das Verfahren konnte beliebig oft wiederholt werden, nur wurde die Trübung — infolge Zersetzung des Eiweißes immer geringer. Nach zwanzigmaliger Wiederholung trat nur noch schwache Opaleszenz beim Erkalten auf.

Während dieser Versuch erst zu der Zeit ausgeführt wurde, als das Bence-Jones Eiweiß bereits leicht zu erkennen war, war schon in der ersten Periode der Versuch nach Taylors und Millers Vorschrift unter Verdünnung mit destilliertem Wasser (vergl. Teil I) gelungen. Diese Probe scheint also in der Tat auch in schwierigen Fällen ein hinreichendes Unterscheidungsmerkmal zwischen Bence-Jones Eiweiß und Serumalbumin zu sein.

c. Kochen im Wasserbad.

Der Verlauf der Wärmereaktion sollte durch Kochen des Urins im Wasserbade genauer verfolgt werden. Die endgültige Versuchsanordnung war dabei folgende: In ein Becherglas mit Wasser wurde ein Reagenzglas mit 8 ccm des zu prüfenden Urins so hineingetaucht, daß

das Reagenzglas an allen Seiten frei schwebte und der Urin sich gänzlich unter dem Wasserspiegel befand. In ein zweites mit gleicher Menge Wasser gefülltes Reagenzglas, das in gleicher Weise suspendiert war, wurde das Thermometer gesteckt, damit die Berührung des Thermometers mit dem Eiweiß den Verlauf der Coagulation nicht beeinflussen konnte. Die ersten Proben fielen noch in die erste Versuchsperiode der Kochprobe und wurden mit nativem Urin ausgeführt. Bei ungefähr 50° war eine beginnende Trübung sichtbar, bei 54° bildete sich ein deutlicher Niederschlag, zwischen 60° und 70° trat eine Scheidung in dicken Niederschlag und leicht opake Flüssigkeit auf. Von da ab trat keine Änderung mehr ein. Eine Lösung des ausgefällten Eiweißes konnte nie beobachtet werden. Wurde nach dem Sieden die überstehende Flüssigkeit abgegossen, so trat in derselben beim Erkalten keine Zunahme der Trübung auf.

Nachdem es gelungen war, durch geeigneten Säurezusatz bei der Kochprobe die Bence-Jones-Reaktion zu erhalten, wurde der Versuch im Wasserbade dementsprechend modifiziert. An jedem Tage wurde festgestellt, bei welchem Säurengrade die optimale Bence-Jones-Reaktion eintrat und dieselbe Säuremenge zu dem im Wasserbade zu kochenden Urin hinzugesetzt. Je stärker der Säurezusatz war, desto früher trat die erste Trübung auf, unter Umständen schon bei 35°. Sonst verlief die Reaktion im ganzen unverändert: d. h. deutliche Lösung des ausgefällten Eiweißes konnte nie beobachtet werden.

Wurde das Wasserbad erst bis zum Sieden erhitzt und dann erst das Reagenzglas mit Urin hineingetaucht, so verlief die Reaktion so schnell, daß eine genaue Gradablesung am Thermometer unmöglich war. Auch jetzt bildete sich ein Coagulum, das sich nicht wieder vollständig auflöste, aber in der abgegossenen überstehenden Flüssigkeit trat beim Erkalten deutliche Zunahme der Trübung auf. Wurde diese Flüssigkeit nach dem Erkalten wieder über der Flamme erhitzt, so trat zunächst weitere Zunahme der Trübung auf, beim Sieden teilweise Klärung, beim Erkalten erneute Zunahme der Trübung. Bei dieser Versuchsanordnung gingen also scheinbar Teile des ausgefällten Eiweißes wieder in Lösung. Wie in den Versuchen von Magnus Levy hing also auch bei uns der Verlauf der Reaktion von der Dauer der Prozedur ab, aber im Unterschiede von früheren Ergebnissen konnten wir völlige Lösung des Eiweiß beim Sieden nie beobachten.

d. Ausfällung mit Ammonsulfat.

Nach Magnus Levy — ähnlich auch nach Ellinger und anderen wird bei neutraler Reaktion durch Zusatz von 2 Teilen Ammonsulfat,

d. h. bei einer Konzentration von 66%, das Bence-Jones Eiweiß vollständig ausgefällt. Uns wollte die Ausfällung im Anfang nicht gelingen; auch bei einer Ammonsulfatkonzentration von 70% war im Filtrat noch Eiweiß nachweisbar. Vielleicht lag der Fehlschlag an mangelhafter Versuchsanordnung, sei es, daß die Flüssigkeiten nicht genau neutralisiert waren, sei es, daß — worauf wir erst später achteten — mit den ersten Filtratportionen ausgefälltes Eiweiß durchs Filter ging. Es ist aber auch möglich, daß im Anfang neben dem Bence-Jones Eiweiß wirklich Serumalbumin vorhanden war, denn die Autopsie hat eine narbige Schrumpfung der Nieren ergeben, sodaß zeitweiliges Auftreten von Eiweiß im Urin dadurch erklärt wäre. Wir dachten auch daran, daß die zu große Eiweißmenge den Verlauf der Reaktion stören können. In der Tat ergaben zuerst Versuche mit verdünntem Urin eine quantitative Ausfällung bei 66% Ammonsulfatkonzentration. Aber später gelang die quantitative Ausfällung bei 66% auch im unverdünnten Urin, obwohl die Eiweißmenge nicht merklich abgenommen hatte, dagegen trat in dieser Zeit wie oben geschildert, auch die Bence-Jones-Reaktion bei der Kochprobe leichter auf.

Zuweilen trat schon bei 20% Ammonsulfatkonzentration eine eben merkbare Trübung ein, bei 35% begann deutliche Ausfällung, die bei 50% stärker wurde.

Nachdem die quantitative Ausfällung bei 66% Ammonsulfatkonzentration gelungen war, sollte in Anlehnung an Magnus Levy durch wiederholte Ausfällung und Lösung ein gereinigtes Eiweiß erhalten werden. Bei diesem Verfahren gingen stets größere Mengen Eiweiß verloren, auch wenn möglichst quantitativ gearbeitet wurde und der Prozeß nach Möglichkeit beschleunigt wurde, damit nicht durch die lange Dauer ein Teil des Eiweißes seine Löslichkeit verlor und dadurch beim Filtrieren verloren ging. Immerhin ergab folgende Versuchsanordnung genügende Mengen Eiweiß in Substanz: 50 ccm Urin wurden genau neutralisiert und mit 100 ccm neutral reagierender gesättigter Ammonsulfatlösung versetzt. Der Niederschlag wurde sofort mit gehärtetem Filter abfiltriert. Die ersten Filtratportionen ergaben noch schwache Eiweißreaktion bei der Kochprobe, die späteren waren einwandfrei. Nach 5—6 Stunden wurde der Niederschlag auf den Filter ausgepreßt und in Wasser gelöst. Er löste sich leicht schon in geringen Mengen Wasser, die dann auf 50 ccm aufgefüllt wurden. Die Lösung regaierte neutral und filtrierte klar. Die Prozedur wurde sofort wiederholt und war am nächsten Tage beendet. Wir erhielten so eine Lösung von Bence-Jones-Eiweiß in Wasser, die bedeutend schwächer war, als die ursprüngliche Lösung in Urin. Salzfrei war die Lösung nicht, da wir

nicht dialysierten, aber doch wohl viel salzärmer. Beim Erwärmen der Lösung über der Flamme trat Trübung auf, beim Sieden unvollkommene Klärung, beim Erkalten wieder stärkere Trübung. Bei Zusatz von 0,5 ccm 1 proz. Essigsäure auf 8 ccm der Lösung blieb die Flüssigkeit beim Erwärmen und Sieden klar, beim Erkalten trat milchige Trübung auf. Während sich das feuchte Eiweiß in Wasser sehr leicht löste, konnte das getrocknete Eiweiß, welches gelbbraune Plättchen bildete, auch in siedendem Wasser nicht zur Lösung gebracht werden.

e. Ausfällung mit Alkohol.

Wiederum in Anlehnung an Magnus Levy wurden 50 ccm Urin mit 100 ccm absolutem Alkohol gekocht, der Niederschlag mit heißem 66 proz. Alkohol auf dem Filter ausgewaschen, abgepreßt und unter $^1/_2$ proz. Ammoniaklösung gebracht. Während es Magnus Levy gelungen war, das Bence-Jones-Eiweiß so zur Lösung zu bringen, war unser Eiweiß vollständig unlöslich geworden. Es löste sich weder in Ammoniak noch in kaltem oder siedendem Wasser. Der Versuch wurde mehrmals vergeblich wiederholt.

Ferner wurde Urin mit der doppelten Menge Alkohol versetzt, in der elektrischen Centrifuge 5 Minuten centrifugiert, der Hauptteil des Alkohols abgegossen und der Rest möglichst schnell abfiltriert. Der Niederschlag löste sich verschieden gut in Wasser; die Löslichkeit war im allgemeinen um so besser, je kürzere Zeit das Eiweiß mit dem Alkohol in Berührung gewesen war, jedoch gingen immer nur Teile des Eiweißes in Lösung. Die wässrige Eiweißlösung verhielt sich bei der Kochprobe ungefähr ebenso wie nach Ausfällung mit Ammonsulfat, d. h. von der nativen Urinlösung nicht prinzipiell verschieden.

f. Andere Versuche.

Gelegentlich wurden noch folgende Versuche ausgeführt: Zusatz von Essigsäure und Ferrocyank. ergab einen Niederschlag, der sich beim Sieden nicht löste.

Ebenso ergab Zusatz von Sulfosalicylsäure in der Kälte einen dicken Niederschlag, der beim Erhitzen nicht verschwand. Das Filtrat blieb beim Abkühlen klar und gab beim Kochen keine Eiweißreaktion.

Nach Zusatz von 2 volumina gesättigter Kochsalzlösung plus Essigsäure bei Zimmertemperatur entstand ein dicker milchiger Niederschlag, der sich beim Sieden zum Teil löste.

Zusatz von Säure und Lauge nacheinander ergab eine starke Neutralisationsfällung.

Zusammenfassung.

Der vorstehend geschilderte Fall vom multiplen Myelom nahm einen sehr chronischen Verlauf, der sich nachweisbar über drei Jahre erstreckte. Von der ersten Diagnosenstellung vergingen noch fast zwei Jahre, ehe ein schweres Leiden auch klinisch manifest wurde; der Fall verlief dann weiterhin unter dem Bilde einer progedienten Kachexie. Bei dem Fehlen der charakteristischen Skelettsymptome stand und fiel die Diagnose mit dem Nachweise des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers. Aber während dieser im Anfang leicht nachweisbar war und so überhaupt die Diagnose ermöglichte, war er weiterhin während längerer Perioden nicht als solcher zu erkennen.

Für das diagnostische Verhalten ergibt sich folgende Lehre: Verdächtig auf Multiples Myelom ist jede Albuminurie mit auffällig starker Kachexie, besonders wenn Schmerzen oder andere Symptome, die nicht zum Bilde der Nephritis gehören, hinzutreten oder wenn andererseits Merkmale der Nephritis fehlen, z. B. auch wenn Eiweißbefund und Sedimentbefund in auffallendem Gegensatz zueinander stehen.

Die einfache Kochprobe genügt nicht, da sie unter Umständen nicht zum Ziele führen kann, auch wenn reichlich Bence-Jones-Eiweiß vorhanden ist. Kommt man mit Verdünnung durch Wasser oder normalen Urin und tastenden Säurenersatz nicht zum Ziel, so wende man die vorstehend geschilderte Taylorsche Salpetersäureprobe an. Die Probe bildet auch nach unseren Erfahrungen ein sicheres Unterstützungsmerkmal zwischen Serum-Albumin und Bence-Jones-Eiweiß. Die Therapie war auch in unserem Falle machtlos; die Röntgentiefenbestrahlung hatte nicht einmal symptomatischen Erfolg. Sie verspricht jedoch vielleicht besseren Erfolg bei circumskripten Tumoren.

Für die Anregung und ständige Förderung meiner Arbeit schulde ich Herrn Geheimrat Klemperer meinen tiefsten Dank. Ferner danke ich herzlich Herrn Prof. Jacoby, unter dessen Leitung die chemischen Arbeiten ausgeführt wurden, sowie den Herren Prof. Benda, Dr. Cohn und Dr. Hirschfeld für die Überlassung ihres Materials.

Literaturangaben.

Ein völlig erschöpfendes Literaturverzeichnis findet sich bei Hirschfeld; die generalisierten primären und sekundären Geschwulstbildungen im Knochenmark ist in der Sammlung Spez. Path. und Therapie innerer Krankheiten von Kraus-Brugsch Lieferung 48—53, Seite 309—313. 1915.

Von später erschienenen Arbeiten benutzte ich eingehend Taylor und Miller: Journ. of Biol. Chem. Bd. 25. 1916.

LEBENSLAUF.

Ich bin am 24. April 1891 zu Berlin geboren, preußischer Staatsangehörigkeit, jüdischer Religion. Ich besuchte das Kgl. Wilhelm-Gymnasium in Berlin. Winter-Semester 1909/10 wurde ich an der Universität Berlin immatrikuliert, wo ich ohne Unterbrechung bis 1914 Medizin studierte. August 1914 bestand ich das Notexamen mit dem Prädikat „gut“ und erhielt die Notapprobation. Gleich darauf trat ich in Heeresdienst. Nach meiner Entlassung im Dezember 1918 wurde ich Volontärarzt am Städt. Krankenhause Moabit und bin seit April d. J. Assistent an der I. Inneren Abteilung (Geh. Rat Prof. Klemperer).

Hans Bloch.